

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 26 日現在

機関番号：87701

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010～2013

課題番号：22501049

研究課題名(和文) 白血病幹細胞を標的とした成人T細胞白血病の新規化学療法の開発

研究課題名(英文) The new chemotherapeutic strategy that targets on leukemic stem cells for adult T-cell leukemia

研究代表者

魚住 公治 (UOZUMI, KIMIHARU)

独立行政法人国立病院機構鹿児島医療センター(臨床研究部)・内科・医長

研究者番号：90253864

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円、(間接経費) 1,020,000円

研究成果の概要(和文)：新しい多剤併用化学療法の投与スケジュールは、三酸化砒素 0.15 mg/kg day1-5, これに既報の多剤併用化学療法(RCM療法)を併用し、4週で1コース、計2コース施行。対象患者は7名。7例中4例は、幹細胞移植を含む2レジメン以上の前治療歴あり、2コース完遂は2例のみ。治療効果は、2コース完遂例が2例PR、残り5例はSD～PDであった。奏効割合は28.6%。有害事象は、好中球減少(100%)、血小板減少(43%)、貧血(29%)、QTc延長(100%)が見られたが、すべて治療継続可能であった。三酸化砒素を含む新規多剤併用療法は、再発・治療抵抗性の成人T細胞白血病に有効と考えられた。

研究成果の概要(英文)： We investigated the efficacy and safety of the new multi-drug combination chemotherapy (As-RCM) using the drug (arsenic trioxide, As) that may eradicate leukemic stem cells of ATL. In this study, the treatment consisted of intravenous As (0.15 mg/kg, day1-5) and combination chemotherapy (RCM therapy) that previously reported. In 2010-2012, seven patients was enrolled. All patients received 3-5 courses mLSG15 treatment. Only 2 patients completed the planned treatment. Of the 7 patients, 2 patients achieved PR, and 5 patients achieved SD-PD. Overall response rate was 28.6%. Adverse events were neutropenia (100%), thrombocytopenia (43%), anemia (29%), and QTc prolongation (100%). All adverse events were manageable.

In conclusion, although the further studies designed to determine a more suitable combination regimen are necessary, the new multi-drug combination chemotherapy (As-RCM) using arsenic trioxide seems to be effective in the treatment for relapsed and refractory ATL.

研究分野：腫瘍学

科研費の分科・細目：腫瘍治療学

キーワード：成人T細胞白血病 三酸化砒素 化学療法

## 1. 研究開始当初の背景

従来、成人T細胞白血病(ATL)に対する治療研究は一部の例外を除いて日本以外の国ではほとんど行なわれておらず、今後もこの傾向に変化はないと考えられる。しかしながらインターフェロン(IFN)とAZT(Zidovudine)の併用療法は、欧米で臨床試験が行われ、日常臨床において標準治療として多数の患者の治療に使われているにもかかわらず、この治療法に限り、IFNとAZTがATLに対して保険承認されていないこともあって、日本での臨床試験は全く行われていない(Uozumi K. & Arima N. *Recent Res. Devel. Haematol.* 2, 1-19, 2005. Ishitsuka K. & Tamura K. *Eur J Haematol.* 80, 185-196, 2008.)。このため、日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)のリンパ腫研究グループ(LSG)では、くすぶり型および予後不良因子を有さない慢性型ATLを対象として、IFN/AZT療法の有効性および安全性を検証するための臨床試験を計画中である。同じく厚生労働省の多施設共同研究班において、今年度は、より治療強度を高くした治療法として、造血幹細胞移植の有効性を確立するための臨床試験が開始される予定である。しかしながら、造血幹細胞移植はその適応に限られ、現状では大多数のATL患者の治療法となり得ないことは明らかである。現時点での急性型・リンパ腫型ATLの標準治療は、JCOG-LSGで行われたJCOG9303での治療法(LSG15)と考えられているが、高齢者はこの治療法が適応とならないため、各施設で独自の治療が行われているのが現状である。

一方、海外では、ATLの診療についてのコンセンサスレポートが、日本・米国・ブラジル・イギリス・フランス・レバノンのATL臨床研究者から2009年に報告された(Tsukasaki K. *et al.* *J Clin Oncol.* 27, 453-459, 2009.)。これによると、急性型・リンパ腫型・予後不良因子を有する慢性型に対しては、強力な化学療法、IFN/AZT療法もしくは移植療法が推

奨されている。しかし、IFN/AZT療法に関する報告はいずれも海外からの十数例での成績であり、しかも対象病型も様々で厳密にデザインされた臨床試験のデータではない。また移植療法に関する多数例での報告は、いずれも日本からのものであるが、全て後方視的な解析である。JCOG-LSGでは、上記のJCOG9303のあとに、LSG15の治療回数を全6コースに減らし、さらに予防的に髄注を組み入れたmLSG15療法を開発し、これと進行期非ホジキンリンパ腫全般の標準的治療であるbiweekly CHOP療法に髄注を組み入れたmLSG19療法とのランダム化第 相比較試験JCOG9801を1998年7月より開始した。

JCOG9801は、世界最大のATL発生国である日本で行われた世界初のランダム化比較試験であり、そのエビデンスのレベルを考慮に入れて、わが国ではmLSG15療法を標準治療と考えている。しかし、JCOG9801では、3年生存割合が、23.6%であり、1990年代の試験と比較して飛躍的に向上したとは言えず、ATLに対する多剤併用化学療法のための治療戦略には限界があるとの見方が出てきている

(Tsukasaki K. *et al.* *J Clin Oncol.* 25, 5458-5464, 2007.)。

このような治療研究の流れの中で、本研究は、多剤併用化学療法を、腫瘍幹細胞をターゲットとする新しいコンセプトで行おうとするものである。

## 2. 研究の目的

ATLは、極めて予後不良の末梢性T細胞悪性リンパ腫で、疾患概念の確立から、すでに30年以上が経過したが、残念ながら治療成績は遅々として向上していない。近年、腫瘍幹細胞(cancer stem cell)の存在が明らかとなり、これを根絶すれば難治性の腫瘍においても治癒が得られる可能性が語られるようになった。最近になってATLの腫瘍幹細胞の存在が示唆され(Yamazaki J. *et al.* *Blood*

114, 2709-2720, 2009) ているので, 腫瘍幹細胞を根絶する可能性がある薬剤(三酸化砒素)を用いた新しい多剤併用化学療法を考案し, その治療効果を明らかにするのが本研究の目的である.

### 3. 研究の方法

#### (1) ATL 患者の登録

申請者らは日常多数のATL患者を治療しているため, 鹿児島大学病院血液・膠原病内科の外来あるいは病棟で治療中の患者に本研究の概要を説明し, 文書により臨床試験参加の同意を得る. 臨床病型(急性型・リンパ腫型・慢性型)別に, 臨床データをデータベースに登録する.

#### (2) 新しい治療のプロトコール(As-RCM療法)

本研究における治療法の概略を図1に示す.

Drugs	Dose (mg/m <sup>2</sup> )	Weeks			
		1	2	3	4
Arsenic Trioxide (ATO)	0.15 mg/kg	■			
Cyclophosphamide (CPA)	200	●	●	●	●
Prednisolone (PSL)	40	●	●	●	●
Cytosine Arabinoside (Ara-C)	50	●			
Irinotecan (CPT-11)	50	●			
Methotrexate (MTX)	20		●		
Pirarubicin (THP-ADM)	30		●		
Etoposide (VP-16)	70			●	
Ranimustine (MCNU)	70			●	
Vindesine (VDS)	2				●
Doxorubicin (ADM)	30				●

図1. As-RCM療法プロトコール

この治療法の砒素(三酸化砒素)を除いた部分の化学療法は以前にRCM療法として我々が報告したもので(Uozumi K. *et al.* Leuk Lymphoma 18, 317-323, 1995.), 現在ATLの標準治療であるmLSG15療法が施行しにくい患者に広く行っている治療法である. As-RCM療法では, 三酸化砒素をday1-5に計5日間併用する. 4週で1コースとし, 通常は2コース施行する. 3コース目以降は三酸化砒素は併用せず, 通常のRCM療法による治

療を継続する.

#### 【対象】

次の条件を満たす症例が対象となる.(適格基準)

1) 血液細胞学的または病理学的に末梢性リンパ系腫瘍と診断されており, 細胞表面形質の検査でT細胞由来であることが証明されている.

2) 抗HTLV-I抗体が陽性である.

3) ATLの病型分類で急性型, リンパ腫型または予後不良因子を有する慢性型.

4) 年齢は20歳以上, 75歳以下

5) Performance status (PS)は0~3)

6) 初回治療後の再発あるいは初回治療に耐性で施行中に増悪と判断されたATL患者.

7) 主要臓器機能が保たれている患者.

血清クレアチニン 1.3 mg/dl, 好中球数 1500, 血小板数 70,000, AST・ALT 100 IU/L, 総ビリルビン 2.0 mg/dl, PaO<sub>2</sub> 65 mmHg 以上, 左心駆出率 50%, 心電図で虚血性変化・QT延長がない.

8) 試験参加について患者本人から文書で同意が得られている.

ただし, 次の条件に当てはまる例は登録できない.(除外基準)

1) 緑内障の既往.

2) インスリンの継続的使用にて治療中またはコントロール不良の糖尿病を合併している.

3) 治療を必要とする冠動脈疾患・心筋症・心不全・抗不整脈薬で治療中の不整脈を有する.

4) HIV抗体陽性, HCV抗体陽性, HBs抗原陽性.

5) 間質性肺炎・肺線維症・高度の肺気腫を有する(いずれも胸部単純X線写真で判定できるもの, 胸部CTではじめて指摘できる軽度のものは含まない).

6) 急性肝炎・慢性肝炎・肝硬変

- 7) 活動性の重複がんの合併，悪性リンパ腫・骨髄異形成症候群・白血病の既往．  
8) 妊娠中または妊娠の可能性がある，または授乳中の女性．

【予定登録数】7名，登録期間2年，追跡期間 登録終了後2年とする．

本臨床研究の primary endpoint は，新規治療法（As-RCM 療法）の有効率（完全奏功割合），全生存期間．secondary endpoint は，新規治療法（As-RCM 療法）の安全性（有害反応）を明らかにすることである．

#### 4．研究成果

研究期間内に，予定通り7例が登録された．登録患者の内訳を表1に示す．

Patient no.	Age, y	Sex	ATL subtype	ECOG PS	Previous chemotherapy	IL2R (pre-Tx)
1	55	M	acute	3	mLSG15, MST-16, ICE	38588
2	62	M	acute	2	mLSG15	41886
3	69	F	acute	2	mLSG15	1415
4	44	M	acute	2	CHOP, mLSG15, CBT, Moga	9906
5	64	F	acute	2	mLSG15, OPEC/MPEC, MST-16	5471
6	63	F	acute	3	mLSG15	7556
7	65	F	acute	3	mLSG15	25848

CBT: cord blood transplantation, Moga: mogamulizumab  
OPEC/MPEC: oncovin or methotrexate, prednisolone, etoposide, cyclophosphamide

表1．患者内訳

年齢の中央値は63才，男女比は3：4，全例が急性型ATL，PS2が4例，PS3が3例であった．結果として予想通り全例がVCAP/AMP/VECP療法での治療歴を持っていた．1例は臍帯血移植後で，かつ抗CCR4抗体での治療も済ませていた．IL2Rが著しい高値であることからわかるように全例が予後不良と考えられる症例であった．

有害事象のまとめを表2に示す．

Patient no.	Anemia	Neutropenia	Thrombocytopenia	QTc Prolongation	Nausea/Vomiting	other
1	1	4	1	1		
2		4	2	2		
3		1		2		
4		2		2		
5		2		1		skin eruption
6		3		2		
7	1	3	2	2		
total (%)	29	100	43	100	0	14

表2．有害事象

骨髄抑制（特に好中球減少）が全例で認められ，好中球減少は7例中4例がgrade 3以上であった．また過去の報告では多くなかった心電図QTc延長が，grade 1-2のみで治療継続には支障がなかったとはいえ，全例で認められた．今回の治療スケジュールのATOを除いた部分の多剤併用化学療法での有害事象と比較すると，骨髄抑制が強くなり，心電図のQTc延長が全例に認められる点が特徴的であり，注意すべきと考えられた．治療効果のまとめを表3に示す．

Patient no.	Duration of As2O3 Tx (days)	IL2R (pre-Tx)	IL2R (post-Tx)	Response	Overall Survival (days)
1	5 (progression)	38588	75883	PD	17
2	10	41886	32715	SD	124
3	10	1415	650	PR	440+
4	10	9906	3599	PR	215
5	5 (skin eruption)	5471	2949	SD	167
6	10	7556	13567	PD	65
7	10	25848	27940	PD	27

表3．治療効果

1例は病勢の進行で，もう1例が皮疹の出現により1コースのみの治療で治療変更を余儀なくされたので，治療完遂は5例であったが，7例中2例がPRで，ORRは28.6%であった．今回の試験の治療効果を，先に述べた過去の報告例のうち多剤耐性・再発・再燃例を対象とした三つの試験の成績と比較すると，全7例でのORRは28.6%であるから，ATOと多剤併用化学療法の組み合わせは，多剤耐性・再発・再燃のATLに対して有効であると考えられる．つまりこの試験の結果から，ATOと化学療法薬の併用により化学療法の副作用（骨髄抑制）が若干強くなることと，ATOに特有の副作用としてのQTc延長がほぼ必発であることに注意すれば，多剤耐性・再発・再燃のATLに対してもATOと多剤併用化学療法の組み合わせは有用な治療法になる可能性があると考えられる．

この結果を踏まえ，引き続き，初発の急性型・リンパ腫型ATLを対象にして，ATOと多剤併用化学療法を組み合わせた治療法の有効性を評価する臨床第II相試験を，より多数例を対象に行う事を計画中である．

ただ、いつどのタイミングでどれだけの量のATOを併用すれば最良の効果が得られるのかは、今後の臨床試験での更なる検討が必要である。また、過去の報告では、ATOはIFN/(AZT)と併用されているが、これと今回の通常の化学療法薬との併用は、どちらが良いのかについての比較検討も今後の課題と思われる。

また、ATOをどのように使えば予後不良のATLに最良の治療効果が得られるか、たとえば、1)併用する化学療法レジメンは何がいいのか。2)併用するタイミングはどの時期がベストか。3)併用する際のATOの治療量は今の量でいいのか。4)ATO/IFN/AZTと、ATO+化学療法薬はどちらが良いのか等いずれも今後の検討課題である。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 1 件)

魚住公治 ATL治療薬としてのヒ素化合物の可能性. 血液内科, 査読なし, 68(4), 2014, 523-528.

[学会発表](計 1 件)

Uozumi K, Yoshimitsu M, Arai A, Kawada H, Nakamura D, Hayashida M, Hamada H, Suzuki S, Arima N. Combination therapy with arsenic trioxide and conventional chemotherapy for patients with relapsed or refractory ATL. 抄録番号 02-040. 日本臨床腫瘍学会 2013年8月30日, 仙台.

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

魚住公治 (UOZUMI Kimiharu)

鹿児島医療センター(臨床研究部)・内科・  
医長

研究者番号: 90253864

### (2)研究分担者

有馬直道 (ARIMA Naomichi)

鹿児島大学・大学院医歯学総合研究科・教授

研究者番号: 30175997

鈴木紳介 (SUZUKI Shinsuke)

鹿児島大学・大学院医歯学総合研究科・助教

研究者番号: 20437974

松下格司 (MATSUSHITA Kakushi)

鹿児島大学・医学部歯学部附属病院・講師  
研究者番号: 00363630